

MMW Aktuelle Medizin

Medienschau 4

Nachrichten 13

Leserforum

Kleiderordnung für Ärzte:
Ethik oder Etikette? 14

Internistenkongreß

Keine Pauschaltherapie für Dicke 16

Wissenschaft und Erfahrung in der
Medizin: Disput um die Grundlagen
ärztlichen Handelns 20

Konsensus zur Therapie von
Myokarditis und Kardiomyopathie:
Entlastung fürs Herz 22

**Aus internationalen
Fachzeitschriften**

Niereninsuffizienz: Sind weniger
Proteine sinnvoll? 26

Auf der Suche nach der
Pathogenese von AIDS 26

Tape-Verband gegen
Arthrose-Schmerzen 28

Rauchen und Apoplex 28

Haben Sie Aspirin in der
Bereitschaftstasche? 27

Prognose des chronischen
Müdigkeitssyndroms 27

Gefährliches Badezimmer 27

MMW Originalia

Editorial

H.-W. Pfister zur Dexametha-
son-Gabe bei Pneumokokken-
Meningitis im Erwachsenen-
alter:

Ein Therapieversuch lohnt **281/31**

Übersichten

U. Wüllner, T. Klockgether,
P. A. Löschmann, J. Dichgans
Therapie des idiopathischen
Parkinsonsyndroms **282/32**

M. Deckert, R. L. Haberl
Dissektion extrakranieller
Hirngefäße
Ursachen, Diagnose und
Behandlung **287/41**

K. Schepelmann, U. W. Buettner,
J. Dichgans
Therapie der Sympathischen
Reflexdystrophie **291/47**

G. D. Borasio
Amyotrophe Lateralsklerose
Symptomatische und
experimentelle Therapie **295/55**

MMW Praxismagazin

Einführung	67
Praxis-Management	68
Hämatologie	70
Der besondere Fall	73
Präventivmedizin	74
Pharma-Informationen	77
Impressum/Mitteilungen	79
Insel	80
Vorschau/Explorator	81

G. D. Borasio

Amyotrophe Lateralsklerose

Symptomatische und experimentelle Therapie*

Die symptomatische Therapie der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) ist gerade angesichts der schlechten Prognose eine Herausforderung für den betreuenden Arzt. Die meisten Behinderungen durch die fortschreitende Erkrankung können erfolgreich gelindert werden. Eine entscheidende Rolle kommt der frühzeitigen und offenen Aufklärung des Patienten unter Einbeziehung der Angehörigen zu. Bei Unterernährung wegen ausgeprägter Dysphagie stellt die perkutane Entero-Gastrostomie eine einfache und effiziente Palliativmaßnahme dar. Zur Linderung der Ateminsuffizienz steht – bei gutem familiären Umfeld – die nicht-invasive, intermittierende Heimbeatmung zur Verfügung. Therapiestudien mit trophischen Faktoren lassen für die Zukunft eine Verlangsamung der natürlichen Progredienz der ALS erhoffen.

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist mit einer Prävalenz von 6–8 pro 100 000 Einwohnern die mit Abstand häufigste degenerative Motoneuron-Erkrankung. Sie manifestiert sich mit progredienten Lähmungserscheinungen infolge Degeneration derjenigen zentralen und peripheren Motoneuronen, die die willkürlich aktivierbaren Skelettmuskeln innervieren. Ätiologie und Pathogenese sind ungeklärt, eine wirksame Therapie ist nicht vorhanden. Die Prognose ist infaust, die mittlere Überlebensdauer liegt unter 3 Jahren. Ca. 10 % der Patienten überleben 10 Jahre und länger [5]. Im Verlauf der Erkrankung leiden die Patienten an zunehmenden atrophischen Paresen im Bereich der Extre-

mitäten und der Bulbärmuskulatur. Muskelkrämpfe, Spastik, Schluckstörungen, progrediente Bewegungs- und Sprachunfähigkeit sowie Ateminsuffizienz treten regelhaft, wenn auch in unterschiedlicher Ausprägung und Reihenfolge, auf.

Dieses scheinbar ausweglose klinische Bild hat dazu geführt, daß ALS-Patienten in vielen Fällen von ihren Ärzten zu hören bekommen, man könne „nichts machen“. Dieser therapeutische Nihilismus erscheint gerade bei ALS-Patienten nicht angebracht. Dem behandelnden Arzt steht heute ein breites Spektrum an palliativen Maßnahmen zur Verfügung, die das Leiden der Kranken und die Belastung der pflegenden Angehörigen lindern können. Außer-

dem haben Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung zur Entwicklung neuer Therapiekonzepte geführt, die derzeit Gegenstand klinischer Studien in USA und Europa sind. Dieser Beitrag soll eine Übersicht über die derzeit wichtigsten symptomatischen und experimentellen Therapieansätze bei der ALS geben.

Symptomatische Therapie

Aufklärung und Einbeziehung der Angehörigen. Die symptomatische Behandlung der ALS beginnt mit der Aufklärung des Patienten. Eine unzureichende Aufklärung kann verunsichernd wirken, Ängste auslösen und das Vertrauensverhältnis gefährden. Der Patient pilgert von Arzt zu Arzt und versucht, Informationen aus der Laien- oder Fachliteratur zu erhalten, was zu schweren Mißverständnissen führen kann.

Die Aufklärung eines ALS-Patienten ist kein standardisierbares Verfahren. Die oft quälend erlebte Hilflosigkeit auf beiden Seiten darf nicht zum Verschweigen von Information führen, die für die weitere Lebensplanung des Patienten wesentlich ist [8]. Es hat sich bewährt, den ALS-Patienten nach Diagnosesicherung im Beisein der Angehörigen über das Vorliegen einer fortschreitenden und nicht therapierbaren Erkrankung der motorischen Nerven aufzuklären. Dabei sollten die positiven Aspekte der Erkrankung betont werden (Fehlen von Schmerzen, Gefühls- und Gedächtnisstörungen, intellektuellem Abbau, psychischen Veränderungen etc.). Wichtig für ambulante

* Der erste Teil dieser Veröffentlichung zur symptomatischen Therapie der ALS ist als Konsensuspapier der bayerischen neuromuskulären Zentren (Sprecher: Prof. D. Pongratz, München, Prof. K.V. Toyka, Würzburg, Prof. D. Claus, Erlangen) im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke am 18. 3. 1994 in Augsburg verabschiedet worden.

Dr. med. G. D. Borasio, Neurologische Klinik, Klinikum Großhadern der Universität München, Marchioninistr. 15, D-81377 München.

Übersicht

Wiedervorstellungen ist die Erfahrung, daß Patienten Informationen oft verdrängen, d.h. bestimmte Aspekte müssen wiederholt besprochen werden.

Der fortschreitende Verlauf der ALS stellt eine Belastung für Patienten und pflegende Angehörige in gleichem Maße dar (gelegentlich erscheint die psychische Belastung der Angehörigen sogar höher). Die Einbeziehung der Angehörigen in die medizinische Betreuung ist deshalb sehr wichtig. Die Empathie des Arztes ist gerade bei schwierigen familiären Konstellationen gefordert.

Bei einer unheilbaren Erkrankung wie der ALS ist der Wunsch und die Suche von Patienten und Angehörigen nach alternativen Behandlungsmethoden verständlich. Gegen eine homöopathische oder sonstige alternative Behandlung ist nichts einzuwenden, solange keine gesundheitliche Gefährdung oder finanzielle Belastung vorliegt. Die Patienten sollten aber eindringlich vor Scharlatanen und Betrügnern gewarnt werden.

Sobald die ersten Zeichen der Beteiligung der bulbären Muskulatur auftreten, sollte eine Aufklärung über die Terminalphase der Erkrankung erfolgen, da zu diesem Zeitpunkt die meisten Patienten unter Erstickungsängsten leiden. Die Beschreibung des Mechanismus der CO₂-Narkose bei Ateminsuffizienz und des damit verbundenen „Tod im Schlaf“ hat nach unserer Erfahrung eine spürbare Entlastung von Patienten und Angehörigen zur Folge. Gleichzeitig sollte dem Patienten die Entscheidung darüber ermöglicht werden, ob er im Fall einer terminalen Ateminsuffizienz eine künstliche Beatmung wünscht. Eine Aufklärung über den zu erwartenden weiteren Verlauf bis hin zum möglichen „Locked-in“-Syndrom auf einer Intensivstation [6] wird in der Regel eine Ablehnung terminaler intensivmedizinischer Maßnahmen seitens des Patienten zur Folge haben. Diese Ablehnung muß schriftlich fixiert und die sich daraus ergebende Konsequenz für das Verhalten in der Terminalphase mit

Tabelle 1: Medikation bei Faszikulationen und Krämpfen.

Mittlere Tagesdosis	
Chininsulfat (z. B. Limptar N®)	2 × 200 mg
Carbamazepin (z. B. Sirtal®)	2 × 200 mg
Vitamin E (z. B. Eplonat®)	400 IE
Phenytoin (z. B. Zentropil®)	1-3 × 100 mg
Magnesium (z. B. Magnettrans®)	1-3 × 5 mmol
Verapamil (z. B. Isoptin®)	120 mg

Tabelle 2: Medikation bei Spastik.

Mittlere Tagesdosis	
Baclofen (z. B. Lioresal®)	10-80 mg
Tetrazepam (Musaril®)	100-200 mg
Tizanidin (Sirdalud®)	6-24 mg
Memantin (Akatinol®)	10-60 mg

den Angehörigen und ggf. dem Hausarzt besprochen werden. Die Möglichkeit einer intermittierenden nächtlichen Maskenbeatmung (s.unten) sollte ebenfalls angesprochen werden.

Muskelschwäche. Die fortschreitende Muskelschwäche stellt die wichtigste Behinderung für die ALS-Patienten dar. Eine ausgeprägte Abhängigkeit von der „Tagesform“ stellt sich ein. Aktive und passive krankengymnastische Übungen sind zur Vermeidung von Kontrakturen, Inaktivitätsatrophien und Gelenksproblemen hilfreich. Das Ausmaß der Übungen kann stark variieren, als Grundregel gilt: der Patient soll sich belasten, ohne sich zu überlasten. Bei deutlicher Schwäche der Beine mit Sturzgefahr sind Übungen im Wasser sinnvoll.

Im Verlauf der Erkrankung sind die Patienten immer mehr auf Hilfsmittel für ihre Fortbewegung (vom Stock über die Peronäusschiene bis zum Elektro-Rollstuhl) und für Tätigkeiten des täglichen Lebens (spezielles Besteck, Greifhilfen, erhöhte Toilettensitze, Badewannenlift usw.) angewiesen. Wichtig für die Akzeptanz ist eine frühzeitige Besprechung und Rezeptierung der notwendigen Hilfsmittel.

Der Einsatz von Acetylcholinesterase-Hemmern kann, vor allem zu Beginn der Erkrankung, zu einer kurzfristigen Verbesserung der Muskelkraft bei ALS-Patienten führen. Dieser Effekt tritt jedoch nur bei einem Teil der Patienten ein und hält nur Tage bis wenige Wochen an. Wir setzen Pyridostigmin (z. B. Mestinon®) einschleichend bis 3 × 60 mg täglich ein, insbesondere bei bulbären Formen und zur Bewältigung von besonderen Belastungssituationen, wie z.B. einer längeren Reise. Es gibt keine Indikation für eine Dauertherapie mit Pyridostigmin bei ALS.

Muskelfaszikulationen, Krämpfe und Spastik. Die insbesondere zu Beginn der Erkrankung auftretenden Muskelzuckungen (Faszikulationen) sind Ausdruck der Degeneration der intramuskulären motorischen Axonanteile und können in schmerzhafte Muskelkrämpfe übergehen. Mitunter deutlich ausgeprägt ist die Spastik der Extremitätenmuskulatur. Diese Symptome sind gut zu therapieren, die medikamentösen Optionen sind in den Tabellen 1 u. 2 zusammengestellt.

Dysphagie und Hypersalivation. Die Dysphagie bei ALS-Patienten resultiert aus der Motilitätsstörung von Zunge, Pharynx und Ösophagus. Dadurch kommt es zu häufigem Verschlucken mit Aspirationsgefahr, insbesondere bei Flüssigkeiten und krümeligen Speisen. In diesem Stadium ist eine Veränderung der Speisenkonsistenz zugunsten dickflüssiger, pürierter, kalorienreicher Kost hilfreich (die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke wird voraussichtlich Mitte 1994 ein Kochbuch für Dysphagie-Patienten herausgeben). Mit Hilfe speziell ausgebildeter Ergotherapeuten, Logopäden oder Krankengymnasten können Schlucktechniken wie das sog. supraglottische Schlucken erlernt werden, die die Aspirationsgefahr reduzieren. Wenn trotz dieser Maßnahmen der Kalorienbedarf des Patienten nicht mehr zu decken ist, stellt die perkutane Entero-Gastrostomie (PEG) eine einfache, in

Lokalanästhesie durchführbare und wenig belastende Maßnahme dar (Abb. 1), die frühzeitig mit dem Patienten erwo-gen werden muß [20].

Die von vielen ALS-Patienten als sehr unangenehm empfundene Hyper-salivation ist nicht auf eine verstärkte Speichelproduktion, sondern auf die verminderte Schluckfähigkeit zurück-zuführen. Therapeutisch empfehlen sich Maßnahmen zur Verringerung der Spei-chelproduktion (zusammengefaßt in *Tabelle 3*). Bei erhöhter Speichelkonsi-stenz sind Acetylcystein (z.B. Fluimucil®) und eventuell Inhalationen sowie Absaugen des Speichels zu empfehlen. Invasive Maßnahmen zur Speichelre-duk-tion sind bei konsequenter Medika-tion nicht notwendig.

Obstipation. Der Bewegungsmangel kann bei ALS-Patienten das Auftreten einer Obstipation begünstigen. Zunächst sollten diätetische Maßnah-men versucht werden (Ballaststoffe). Da die Dysphagie häufig zu einer reduzier-ten Flüssigkeitszunahme mit resultie-render, die Obstipation verstärkender Dehydratation führt, sind Nahrungsmi-tel mit hohem Wassergehalt (Apfelmus, Pudding) zu empfehlen. Außerdem müssen die verordneten Medikamente überprüft werden, da z.B. Muskelrela-xanzen, Sedativa und bestimmte sali-vationshemmende Mittel über eine Hemmung der Darmmotilität eine Ob-stipation auslösen bzw. verstärken kön-nen.

Psychische Probleme und patholo-gisches Lachen/Weinen. Alle Patienten mit ALS durchlaufen nach Diagnose-stellung eine Phase der reaktiven Dep-ression. In ausgeprägten Fällen emp-fiehlt sich eine zeitlich begrenzte, stüt-zende Psychotherapie (ggf. als Famili-entherapie). Suizidversuche sind bei ALS-Patienten eher selten. Das Gefühl, der eigenen Familie „zur Last zu fallen“, ist einer der häufigeren Auslöser von Kurzschlußhandlungen. Dieses Problem kann durch direktes Ansprechen vor dem Auftreten schwerer Pflegebedürf-

tigkeit entschärft werden.

Typisch für die ALS ist das Auftreten von un-kontrolliertem La-chen oder Weinen (früher auch als „pseudobulbäre Labilität“ bezeich-net). Diese für den Kranken und seine Umgebung oft sehr belastende Sym-ptomatik ist thera-peutisch gut zu-gänglich. Mittel der Wahl ist nach unserer Erfahrung Amitriptylin. Erfolge wurden auch mit L-Dopa [19] und Li-thium [11] berichtet (*Tabelle 4*).

Tabelle 3: Medikation bei Hypersaliva-tion.

	Mittlere Tagesdosis
Amitriptylin (z.B. Saroten®)	10-100 mg
Trihexyphenidyl (Artane®)	6-10 mg
Clonidin (z.B. Catapresan®)	0,15-0,3 mg
Ipratropiumbromid (Itrop®)	0,5-1 mg
Pirenzepin (z.B. Gastrozepin®)	50-100 mg

Tabelle 4: Medikation bei pathologi-schem Lachen/Weinen.

	Mittlere Tagesdosis
Amitriptylin (z.B. Saroten®)	10-100 mg
L-Dopa (z.B. Madopar®)	600-1000 mg
Lithiumcarbonat (z.B. Hypnorex ret.®)	400-800 mg

Tabelle 5: Ursachen von Schlafstörun-gen bei ALS.

- Psychische Störungen, Ängste, Depres-sion, Alpträume
- Paresen mit Unfähigkeit zum Positi-onswechsel im Schlaf
- Faszikulationen und Muskelkrämpfe
- Schluckstörungen mit Aspiration von Speichel
- Atemstörungen mit Hypoxie und Dyspnoe

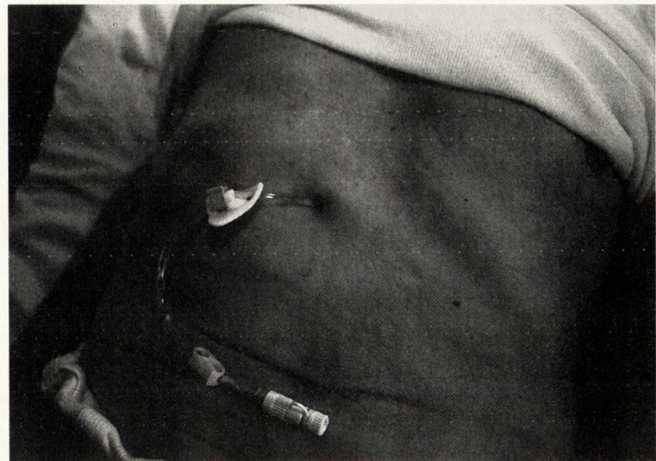


Abb. 1: Perkutane Entero-Gastrostomie (PEG) (mit freundlicher Genehmigung der Fresenius AG, Bad Homburg).

Schlafstörungen. Die häufigsten Ursachen von Schlafstörungen bei ALS sind in *Tabelle 5* zusammengefaßt. Wichtig sind eine genaue Anamnese und die gezielte Bekämpfung der Ursa-che. Die Verordnung eines Schlafmittels wird dann in den wenigsten Fällen not-wendig sein. Eine Auswahl von mögli-chen Sedativa zeigt *Tabelle 6*.

Dysarthrie. Eine der belastenderen Folgen der ALS ist die fortschreitende Erschwerung der Kommunikation als Folge der Dysarthrie. Eine logopädische Betreuung ist insbesondere für Fälle mit langsamer Progredienz zu empfehlen. Wenn eine verständliche Sprachpro-duktion nicht mehr möglich ist, kann die Kommunikation durch elektronische Hilfen (wie z.B. den Canon Commu-nicator®) erleichtert werden. Bei Verlust der Feinmotorik der Hände ist oft eine einfache Alphabetafel hilfreich. Von spezialisierten Firmen werden compu-tergestützte Kommunikationshilfen an-geboten, deren Einsatz sich nach den Besonderheiten des Einzelfalls richten sollte.

Dyspnoe. Die Ateminsuffizienz ist das bedrohlichste Symptom der ALS. Oft reagieren die Patienten auf die er-sten Dyspnoe-Zeichen mit ausgepräg-ten Angstzuständen. In allen Stadien der Ateminsuffizienz muß versucht

Übersicht

werden, den Teufelskreis Dyspnoe-Angst-Dyspnoe zu durchbrechen. Zu Beginn kann eine Oberkörper-Hochlagerung um 30 bis 40°, verbunden mit regelmäßiger Atemgymnastik, schon eine wesentliche Linderung bringen. Bei zähem Schleim und Schwierigkeiten beim Abhusten ist Acetylcystein (z. B. als Fluimucil®) das Mittel der Wahl.

Bei fortschreitender Ateminsuffizienz treten die in *Tabelle 7* zusammengefaßten Symptome der nächtlichen Hypoxie in unterschiedlicher Ausprägung auf [2]. Die intermittierende nächtliche Heimbeatmung über Maske (*Abb. 2*) stellt eine effiziente, nicht-invasive Maßnahme zur Linderung dieser Beschwerden dar. Sie sollte mit Patient und Angehörigen schon nach Auftreten der ersten Dyspnoe-Zeichen besprochen werden. Dabei muß betont werden, daß es sich nur um eine temporäre Maßnahme handeln kann (Einzelheiten, siehe [3]). Wichtige Voraussetzungen sind: eine zufriedenstellende Gesamtmobilität des Patienten, ein nicht zu rasch progredienter Verlauf und vor allem ein gutes familiäres Umfeld [9, 12]. Meistens steht bei der Heimbeatmung nicht die technische, sondern die pflegerische Betreuung als soziales Problem im Vordergrund. Die Applikation von Sauerstoff ist der nicht-invasiven Beatmung unterlegen, da sie wegen der Gefahr einer Depression des Atemantriebs nicht während des Schlafes erfolgen darf.

Eine Dauerbeatmung über Tracheostoma wird bei umfassender Aufklärung nur von einzelnen Patienten gewünscht. Dabei handelt es sich meist um Fälle mit langsamem, primär bulbärem Verlauf und eher frühem Krankheitsbeginn. Aus den USA werden Patienten mit guter Lebensqualität über 10 und mehr Jahre unter Dauerbeatmung beschrieben [20]. Es kommt leider häufig vor, daß nicht aufgeklärte ALS-Patienten wegen akuter Ateminsuffizienz vom Notarzt intubiert werden, ohne daß eine echte Entscheidungsmöglichkeit bestanden hätte. Diese Patienten können bei guter Pflege monate- bis jahrelang auf der Intensivstation überleben,

Tabelle 6: Sedativa.

	Dosis zur Nacht
Chloralhydrat (z. B. Chloralduurat®)	250-1000 mg
Diphenhydramin (z. B. Dormutil N®)	50-100 mg
Flurazepam (z. B. Dalmadorm®) (cave Atemdepression)	15-30 mg

Tabelle 7: Symptome chronischer respiratorischer Insuffizienz.

- Schlafstörungen (Ein- und Durchschlafstörungen, Alpträume)
- Müdigkeit und Einnicken am Tage
- morgendlicher Kopfschmerz, Abgeschlagenheit
- zunehmender Leistungsabfall, Konzentrationsstörungen
- Nervosität, Hyperhidrosis, Tremor
- Depressionen, Angstzustände
- Tachykardie und Tachypnoe
- sichtbarer Einsatz der auxiliären Atemmuskulatur
- Dyspnoe, z. B. beim Sprechen; Stimmveränderungen
- hartnäckige Bronchialverschleimung
- rezidivierende oder persistierende respiratorische Infekte
- Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust
- rezidivierende Gastritiden
- persistierende Ödeme
- Kopf-, Nacken- und Gliederschmerzen
- Sehstörungen, Schwindelanfälle, Synkopen
- Zyanose

wobei die Paresen bis zur totalen Kommunikationsunfähigkeit progredieren können (Locked-in-Syndrom [6]). Wenn beatmete Patienten angesichts dieser Perspektive den Wunsch nach Abschalten des Respirators äußern, stellen sie den Arzt vor eine menschlich, medizinisch und rechtlich problematische Entscheidung [4]. Eine Hauptaufgabe des betreuenden Arztes besteht deshalb darin, einer solchen Entwicklung durch rechtzeitige Aufklärung vorzubeugen.

Terminalstadium. Wenn der Patient nicht künstlich beatmet wird, tritt der Tod meist während des Schlafs ein: der Patient atmet nicht mehr genügend CO₂ aus und fällt in ein leichtes Koma. In diesem Stadium kommt es nur darauf an, das Leiden des Patienten zu lindern [22]. Bei Unruhe oder Zeichen der Luftnot ist der Einsatz von Morphin (subkutan oder i.v.) zu empfehlen.

Die meisten Patienten wünschen, zu Hause sterben zu dürfen. Eine Alternative stellen Institutionen wie die Hospize dar [21], wobei das Angebot in Deutschland leider noch beschränkt ist. Institutionen wie das Ambulante Hospiz Christophorus in München (Ligsalzstr. 32/II, D-80339 München) vermitteln Hilfe bei der häuslichen Pflege von terminal kranken Patienten.

Soziale Aspekte. Die häusliche Betreuung von ALS-Patienten scheitert in der Regel an der unzureichenden Pflegeversorgung. Dabei mutet es paradox an, daß die Krankenkassen zwar die hohen Tagessätze einer Intensivstation, nicht aber die vergleichsweise günstigere häusliche Pflege zu zahlen bereit sind. Ob die geplante Pflegeversicherung Abhilfe schaffen wird, bleibt abzuwarten.



Als größte deutsche Selbsthilfeorganisation kümmert sich die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (Rennerstr. 4, D-79106 Freiburg) um die Belange der ALS-Patienten, organisiert Gesprächskreise und vermittelt Informationen.

Experimentelle Therapie

Glutamat-Hypothese. Seit einigen Jahren ist bekannt, daß bei ALS-Patienten erhöhte Glutamat-Konzentrationen im Liquor nachweisbar sind. Es wird vermutet, daß die bekannte exzitatorisch-toxische Wirkung von Glutamat auf Nervenzellen eine pathogenetische Rolle bei der ALS spielen könnte [13]. Noch ungeklärt ist allerdings die Frage,

weshalb nur die motorischen Nervenzellen so extrem empfindlich auf erhöhte Mengen Glutamat reagieren sollen.

Aus dieser Hypothese sind zwei Therapiestudien entwickelt worden. Die erste Studie verwendete ein Gemisch aus verzweigt-kettigen Aminosäuren (branched-chain amino acids, BCAA), welche über eine Stimulation der Glutamat-Dehydrogenase den Glutamatexzeß abbauen sollen. Leider hat diese Studie keinen therapeutischen Effekt gezeigt [7]. Eine weitere multizentrische Studie verwendet einen neuartigen Glutamat-Antagonisten, das Riluzole. In einer kürzlich veröffentlichten Pilotstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit für Patienten mit bulbärer ALS beschrieben [1], dieser Effekt ist jedoch umstritten [16]. Die Rekrutierungsphase der Riluzole-Studie, die in Deutschland an den Universitäten Bochum, Homburg, Berlin und Hannover durchgeführt wird, ist abgeschlossen; Ergebnisse liegen noch nicht vor.

Trophische Faktoren. Trophische Faktoren sind körpereigene Proteine, die für das Überleben und die Erhaltung der Funktionsfähigkeit bestimmter Zelltypen notwendig sind. Die wichtigsten bisher bekannten trophischen Faktoren mit Wirkung auf Motoneurone sind: ciliary neurotrophic factor (CNTF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), insulin-like growth factor I (IGF-I).

CNTF: Dieser Faktor wurde im Max-Planck-Institut in Martinsried bei München von Michael Sendtner und Mitarbeitern isoliert und beschrieben. Er kann Motoneurone in Kultur am Leben erhalten und deren Degeneration nach Durchtrennung des N. facialis im Tierversuch verhindern [18]. Das Absterben von motorischen Nervenzellen bei Mäusen, die an einer erblichen Motoneuron-Erkrankung leiden (nicht an ALS), wird von CNTF ebenfalls verzögert. Zwei Doppelblind-Studien mit CNTF bei ALS-Patienten haben 1993 in den USA begonnen. Noch ist nicht bekannt, ob und wann eine europäische CNTF-Studie stattfinden wird.

BDNF: Auch dieser Faktor wurde in Martinsried isoliert, von Yves-Alain Barde und Mitarbeitern. Er kann, wie CNTF, Motoneurone in Kultur und nach Nervendurchtrennung im Tierversuch am Leben erhalten [17]. Außerdem wird vermutet, daß BDNF eine wichtige Rolle in der embryonalen Entwicklung des motorischen Nervensystems spielen könnte. Eine europäische klinische Studie mit BDNF ist für 1995 geplant.

IGF-I: Verschiedene Arbeitsgruppen in den USA und Europa konnten zeigen, daß dieser Faktor (nicht aber das chemisch verwandte Insulin) das Wachstum von motorischen Nervenfasern in Kultur und im Tierversuch nach Nervendurchtrennung verstärken kann [10]. Eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie mit IGF-I bei ALS-Patienten hat 1993 in den USA und in Europa begonnen (in Deutschland an den Universitätskliniken München und Bonn). Auch hier liegen noch keine Ergebnisse vor.

Da kein echtes Tiermodell der ALS bekannt ist, garantieren die Hinweise aus den Labor- und Tierversuchen keinesfalls einen Erfolg beim Menschen. Außerdem besteht weitgehende Einigkeit darüber, daß die Ursache der ALS nicht, wie früher vermutet, im Mangel an einem trophischen Faktor liegt. Trotzdem bietet die Substanzgruppe der trophischen Faktoren zum erstenmal die Chance, das Absterben von Motoneuronen bei der ALS spezifisch zu hemmen. Ob die derzeit praktizierte subkutane Applikation ausreicht oder – wegen mangelnder Liquorgängigkeit – in Zukunft eine intrathekale Verabreichung notwendig sein wird, bleibt noch abzuwarten.

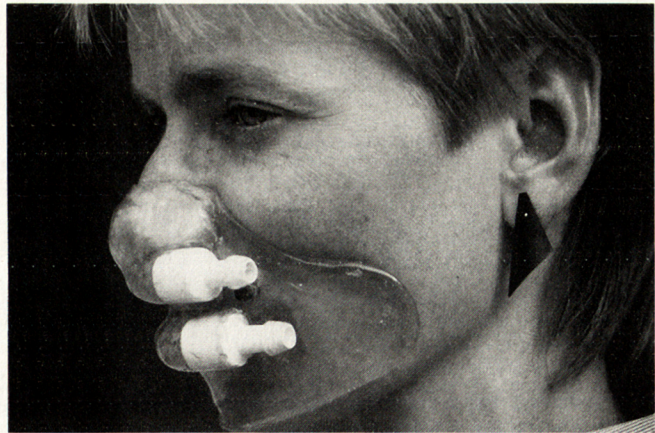


Abb. 2: Die „Münchner Atemmaske“ zur nicht-invasiven, intermittierenden Heimbeatmung (nach Bockelbrink [2]).

Familiäre ALS. Etwa 5% der ALS-Fälle sind autosomal-dominant erblich. Im März 1993 wurde die Identifikation des Gendefekts bei einer Reihe von ALS-Familien publiziert [15]. Die Mutation liegt im Gen für das Enzym Superoxid-Dismutase (SOD), das den intrazellulären Abbau toxischer Sauerstoff-Radikale katalysiert. Dieser Defekt könnte eine Akkumulation der hochreaktiven Radikale bewirken, mit nachfolgender Zelldegeneration. Auch hier lautet die noch ungeklärte Frage: da die SOD im Organismus fast ubiquitär vorkommt, weshalb degenerieren dann nur die Motoneurone? Erste Untersuchungen haben keine Verminderung der SOD-Aktivität bei nicht-familiären ALS-Fällen gezeigt [14]. Dies schließt aber eine Rolle der Sauerstoff-Radikale in der Pathogenese der sporadischen ALS nicht aus. Sollten weitere Untersuchungen diese Hypothese stärken, sind Therapiestudien mit sog. radical scavengers (Radikalfängern, z. B. Vitamin E) zu erwarten.

Schlußbemerkung

Die Fortschritte in der Grundlagenforschung und die laufenden Therapiestudien berechtigen zu der Hoffnung, daß in absehbarer Zeit ein wirksames Medikament gegen die ALS zur Verfügung stehen könnte. Die daraus resultierende längere Verlaufsdauer

wird automatisch zu einer Erhöhung der Prävalenz der ALS führen und die Nachfrage nach symptomatischer Therapie verstärken. Die symptomatische Therapie der ALS ist eine Aufgabe, die nicht nur den Arzt, sondern eine ganze Reihe anderer Berufsgruppen betrifft: Psychologen, Ergotherapeuten, Logopäden, Schlucktherapeuten, Krankengymnasten, Diätisten, Sozialarbeiter, Pflegekräfte und nicht zuletzt die Angehörigen, für welche die Pflege des ALS-Kranken oft zur Vollzeitbeschäftigung wird. Es ist Aufgabe des Arztes, die Bemühungen dieser Berufsgruppen zu koordinieren und den richtigen Zeitpunkt für ihren Einsatz festzustellen. Die symptomatische Therapie von ALS-Patienten stellt für den Arzt eine zeitliche Belastung und eine menschliche Herausforderung dar. Dabei bietet sich ihm aber auch die Chance, die eigenen Ansprüche und Ziele mit der Realität zu konfrontieren und eine persönliche Bereicherung zu erfahren.

Folgerung für die Praxis

Dem betreuenden Arzt steht ein breites Spektrum symptomlindernder Maßnahmen für Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) zur Verfügung, einschließlich der perkutanen Entero-Gastrostomie und der nicht-invasiven Heimbeatmung. Voraussetzung ist eine frühzeitige und offene Aufklärung von Patient und Angehörigen. Therapiestudien mit trophischen Faktoren lassen eine Verlangsamung der natürlichen Progredienz der ALS erhoffen.

Danksagung: Dank gilt Priv.-Doz. Dr. Th. N. Witt für die kritische Revision des Manuskriptes, den Teilnehmern an der Tagung der bayerischen neuromuskulären Zentren in Augsburg am 18. 3. 1994 für hilfreiche Kommentare und Ergänzungen, sowie Prof. U. Büttner und Prof. Th. Brandt für ihre Unterstützung.

Abstract

Amyotrophic Lateral Sclerosis. Symptomatic Treatment and Experimental Therapies: The poor prognosis of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) makes symptomatic treatment a challenge for the physician. Most of the disabilities from progressive disease can be ameliorated by symptomatic treatment. Prognosis and treatment options should be openly discussed with patient and relatives. Nutritional deficiency due to pronounced dysphagia can be efficiently relieved by percutaneous entero-gastrostomy. Respiratory insufficiency can be treated by non-invasive home mechanical ventilation, provided the familial environment is supportive. Therapeutic trials with trophic factors hold the hope for a future life-prolonging treatment for ALS patients.

Schlüsselwörter: Amyotrophe Lateralsklerose, Motoneuron-Erkrankung – Behandlung (perkutane Entero-Gastrostomie, Heimbeatmung)

Key Words: Amyotrophic Lateral Sclerosis, Motoneuron Disease – Treatment (Percutaneous Entero-gastrostomy, Home Mechanical Ventilation)

Literatur

1. Bensimon, G., Lacomblez, L., Meininger, V. and the ALS/Riluzole Study Group: A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *New Engl. J. Med.* 330 (1994) 585-591.
2. Bockelbrink, A.: Therapie der progredienten Ateminsuffizienz bei neuromuskulären Erkrankungen. Häusliche Langzeitbeatmung: beeindruckender Erfolg und gute Resonanz. *Therapiewoche* 41 (1991) 1792-1797.
3. Borasio, G. D., Bockelbrink, A.: Langzeitbeatmung bei neurologischen Erkrankungen. *Quintessenzen der Medizin* Nr. 2 (1994) 193-202.
4. Borasio, G. D., Voltz, R.: Amyotrophe Lateralsklerose: Fallbericht und medizinischer Kommentar. *Zeitschr. f. med. Ethik, im Druck.*
5. Büttner, U., Borasio, G. D.: Degenerative Motoneuronerkrankungen. In: *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*, hrsg. von Th. Brandt, J. Dichgans und H.-C. Diener, 2. Aufl., S. 1006-1012. Kohlhammer, Stuttgart 1993.
6. Hayashi, H., Shuuichi, K., Kawada, A.: Amyotrophic lateral sclerosis patients living beyond respiratory failure. *J. Neurol. Sci.* 105 (1991) 73-78.
7. Italian ALS Study Group: Branched-chain amino acids and amyotrophic lateral sclerosis: A treatment failure? *Neurology* 43 (1993) 2466-2470.

8. Meininger, V.: Breaking bad news in amyotrophic lateral sclerosis. *Pall. Med.* 7, Suppl. 2 (1993) 37-40.
9. Moss, A. H., Casey, P., Stocking, C. B., Rooks, R. P., Brooks, B. R., Siegler, M.: Home ventilation for amyotrophic lateral sclerosis patients: outcomes, costs, and patient, family, and physician attitudes. *Neurology* 43 (1993) 438-443.
10. Neff, N. T., Prevette, D., Houenou, L. J., et al.: Insulin-like growth factors: Putative muscle-derived trophic agents that promote motoneuron survival. *J. Neurobiol.* 24 (1993) 1578-1588.
11. Norris, F. H., Smith, R. A., Denis, E. H.: Motor neuron disease: towards better care. *Brit. med. J.* 291 (1985) 259-262.
12. Oppenheimer, E. A.: Decision-making in the respiratory care of amyotrophic lateral sclerosis patients: should home mechanical ventilation be used? *Pall. Med.* 7, Suppl. 2 (1993) 49-64.
13. Plaitakis, A.: Glutamate dysfunction and selective motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis: a hypothesis. *Ann. Neurol.* 28 (1990) 3-8.
14. Robberecht, W., Sapp, P., Viaene, M. K., et al.: Cu/Zn superoxide dismutase activity in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurochem.* 62 (1994) 384-387.
15. Rosen, D. R., Siddique, T., Patterson, D., et al.: Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are asso-

ciated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 362 (1993) 59-62.

16. Rowland, L. P.: Riluzole for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis - too soon to tell? *New Engl. J. Med.* 330 (1994) 636-637.

17. Sendtner, M., Holtmann, B., Kolbeck, R., Thoenen, H., Barde, Y.-A.: Brain-derived neurotrophic factor prevents the death of motoneurons in newborn rats after nerve section. *Nature* 360 (1992) 757-759.

18. Sendtner, M., Kreutzberg, G. W., Thoenen, H.: Ciliary neurotrophic factor prevents the degeneration of motor neurons after axotomy. *Nature* 345 (1990) 440-441.

19. Sieb, J. P., Jerusalem, F., Fresmann, J.: Symptomatische Therapie bei amyotrophischer Lateralsklerose. *Dtsch. med. Wschr.* 112 (1987) 769-772.

20. Smith, R. A., Gillie, E., Licht, J.: Palliative treatment of motor neuron disease. In: *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 15: Disease of the Motor System, hrsg. von J. M. B. V. de Jong, S. 459-473. Elsevier, New York 1991.

21. Voltz, R.: Als Arzt in einem Hospiz - furchtbar oder fruchtbar? *Bayer. Ärztebl.* 302 (1992) 303.

22. Voltz, R., Borasio, G. D.: Palliative Therapie in der Neurologie. *Nervenarzt* 65 (1994) 220-225.